

Aus dem Institut für Geflügelkrankheiten
der Justus Liebig-Universität zu Gießen
Direktor: Prof. Dr. H. Geissler

Die Wirksamkeit von Methylbenzoquate
als Coccidiostaticum

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
bei der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität zu Gießen

Eingereicht von
Dieter Zastrow
Tierarzt aus Königsberg

Gießen 1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545931_0009

Aus dem Institut für Geflügelkrankheiten
der Justus Liebig-Universität zu Gießen
Direktor: Prof. Dr. H. Geissler

Die Wirksamkeit von Methylbenzoquate
als Coccidiostaticum

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Doktorgrades
bei der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität zu Gießen

Eingereicht von
Dieter Zastrow
Tierarzt aus Königsberg

Gießen 1970

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät in Gießen

Dekan: Professor Dr. H. Tillmann

Berichterstatter: Professor Dr. H. Geissler

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Dezember 1970



Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Schrifttum	2
III. Eigene Untersuchungen	19
1. Material und Methoden	19
2. Ergebnisse	24
Versuch 1	24
Versuch 2	27
Versuch 3	30
IV. Besprechung der Ergebnisse	36
V. Zusammenfassung	39
VI. Literaturverzeichnis	40

I. Einleitung

Zur Bekämpfung der Geflügelcoccidiose sind die im Futter zu verabreichenden Coccidiostatica ein erheblicher Fortschritt und nicht wegzudenken.

Die im Laufe der zurückliegenden Jahre zugelassenen Coccidiostatica haben jedoch die ihnen zukommende Aufgabe nicht vollkommen lösen können. Unterschiedliche Empfindlichkeiten der Coccidiostatica gegen die beim Huhn schmarotzenden Eimeriaarten und die zunehmende Verschiebung des Erregerspektrums zugunsten der Dünndarmcoccidiosen ergaben immer neue Schwierigkeiten.

So besteht unverändert ein großes Interesse an neuen, besseren Coccidiostatica mit möglichst umfassendem Wirkungsspektrum.

Das von der Imperial Chemical Industries Ltd. entwickelte Methylbenzoquate ist beim Bundesgesundheitsamt zur Zulassung als Coccidiostaticum eingereicht worden. Hierfür waren in Deutschland durchgeführte Überprüfungen notwendig. Aus diesem Grund wurde mir die Aufgabe gestellt, das Methylbenzoquate in seiner Wirkungsweise als Coccidiostaticum gegen die Eimeriaarten *E. tenella*, *E. brunetti*, *E. necatrix* zu untersuchen.

II. Schrifttum

Bei unserem Haushuhn sind heute neun Eimeriaspezies bekannt. Als erste Art wurde *E. tenella* beschrieben (RAILLIET u. LUCET 1895). Es folgten *E. maxima*, *E. acervulina* und *E. mitis* (TYZZER 1929), *E. praecox* und *E. necatrix* (JOHNSON 1930) sowie *E. hagani* (LEVINE 1938) und *E. brunetti* (LEVINE 1942). Als neunte Spezies wurde *E. mivati* von EDGAR u. SIEBOLD im Jahre 1961 in Amerika differenziert und 1963 von REID u. MITARBEITER auch in Europa nachgewiesen.

Der Entwicklungskreislauf ist mit geringen Abweichungen bei allen beim Huhn vorkommenden Spezies gleich. Es besteht aus einer endogenen Entwicklung, die sich in eine ungeschlechtliche (Agamogonie) und eine geschlechtliche Phase (Gametogonie) aufteilt und in chronologischer Folge in den Darmzellen des Wirtes abläuft, während sich die exogene Entwicklung ohne Zwischenwirt im Freien vollzieht. Die endogene Phase beginnt mit der Aufnahme sporulierter Oocysten durch das Wirtstier. Durch Verdauungssäfte werden ihre Hüllen aufgelöst und es schlüpfen 8 Sporozoiten aus den vier Sporozysten. Diese sichelförmigen Sporozoiten dringen durch kleine Lücken, sogenannte "penetrations tubes" (PATILLO 1959), im Alveolarsaum des Epithels vorwiegend der Zottenspitze ein. Der weitere Weg führt durch die Epithelzelle und Basalmembran in das subepitheliale Gewebe (WAGNER u. FOERSTER 1964).

Über den Wandermechanismus des Sporozoiten besteht heute noch keine einheitliche Meinung. Während PATILLO (1959) von einer aktiven Wanderung spricht, sollen im Falle von *E. tenella* nach CHALLEY u. MITARBEITER (1959) die Sporozoiten fast ausschließlich im Innern von Makrophagen zu den Epithelzellen der Lieberkühnschen Drüsen transportiert werden.

Die einzelnen Sporozoiten reifen zu Schizonten (Meronten) heran und erzeugen durch Vielfachteilung zahlreiche Merozoiten, die erneut Darmzellen befallen. Dieser Vorgang wiederholt sich artabhängig 1 - 2 mal oder auch häufiger.

Die Schizonten der letzten Generation leiten die Gametogonie ein, indem sie sich von Mikro- und Makrogametozyten zu beweglichen Mikrogameten und unbeweglichen Makrogameten differenzieren. Der männliche Mikrogamet befruchtet den weiblichen Makrogameten, es entsteht die Zygote, die als Oocyste mit dem Kot ausgeschieden wird.

Die aus dem Darm ausgeschiedene Oocyste macht unter Einwirkung von Feuchtigkeit, Wärme und Sauerstoff eine Entwicklung durch, deren Endprodukt die sporulierte Oocyste ist. Als Dauerform enthält so die reife Oocyste vier Sporocysten mit je zwei Sporozoiten.

Die derzeitige Coccidiendiagnostik ist aufgebaut auf der Bestimmung der Form und Größe der Oocyste und der vorausgehenden Entwicklungsstadien, der

Beobachtung der klinischen Symptome, der Feststellung des Sitzes der Parasiten in bestimmten Darmabschnitten und Schichten der Darmwand, der Beschreibung der durch die Invasion hervorgerufenen pathologisch-anatomischen sowie histologischen Veränderungen und schließlich auf der Beobachtung der biologischen Eigenschaften der Parasiten.

Bei dem ubiquitären Vorkommen der sehr widerstandsfähigen reifen Oocyste besteht fast eine ständige Infektionsgefahr. Es gibt so viele Arten von Coccidiosen wie es Coccidien gibt, jede mit ihren spezifischen Symptomen (TYZZER 1932). Einige erzeugen heftige Krankheitserscheinungen mit hoher Mortalität, andere klinische nicht wahrnehmbare Infektionen mit Gewichtsverlusten und Leistungsdepressionen (HORTON - SMITH 1953).

Der Grad der Pathogenität ist abhängig einerseits von der Zahl der aufgenommenen Oocysten, der Virulenz der Coccidienstämme, der Empfindlichkeit des Wirtstieres, andererseits aber auch von der Tiefe bis zu der der Parasit in das Gewebe des Darmes vordringt und dem Reproduktionspotential der Coccidienart.

Die von MOYNHAN (1950) vertretene Ansicht, der in Versuchen mit *E. acervulina* keine direkte Beziehung zwischen Wachstumsdepressionen und aufgenommener Oocystenzahl feststellte, konnte von

JOHNSON (1927), DEPLANE u. MITARBEITER (1947), HORTON-SMITH (1947) und von MOREHOUSE u. Mc.GUIRE (1958) widerlegt werden. Sie alle erkannten in ihren Versuchen eine deutliche lineare Korrelation zwischen Infektionsdosis und auftretenden Krankheitserscheinungen.

HILBRICH (1964) stellt den einzelnen Eimeriaarten ihre jeweilige wirtschaftliche Bedeutung gegenüber.

Art	Krankheitser- scheinung	wirtschaftliche Bedeutung
E. tenella	charakteri- stisch	bes. groß
E. necatrix	ausgeprägt	sehr beträchtlich
E. acervulina	"	beträchtlich
E. mivati	"	"
E. maxima	"	"
E. brunetti	charakteri- stisch	"
E. hagani	gering	gering
E. proecox	fehlen	keine
E. mitis	"	"

Keinesfalls hat aber eine schwere Infektion immer eine große Oocystenausscheidung und damit Verseuchung der Umwelt zur Folge. TYZZER u. MITARBEITER (1932) vermuten bei diesen Erscheinungen die Wirksamkeit eines "Crowding-Faktors". Die Infektions-

exposition nimmt nicht linear zu, da die Vermehrungsrate mit zunehmender Infektionsstärke abnimmt. Andererseits führen milde Infektionen zu großen Oocystenausscheidungen und in der Praxis beobachteten explosiv auftretenden schweren Coccidiosen (SIEGMANN u. POHL 1962).

Die ersten gezielten Untersuchungen über das Immunitätsgeschehen nach Coccidioseinfektionen stellten TYZZER (1929) und JOHNSON (1932) an. Hierbei gelangten sie zu der Erkenntnis, daß die Immunität streng artspezifisch nur gegen die Coccidienspezies ausgebildet wird, durch die sie hervorgerufen wurde. Weiterhin beobachtete TYZZER (1929), daß der Grad der Immunität von der Höhe der Infektionsdosis abhängig ist, und daß leichte Infektionen geringe oder überhaupt keine nachweisbare Immunität ergeben. Diese Erkenntnis wurde später von HORTON-SMITH (1947), SIEGMANN u. POHL (1962) u. a. experimentell überprüft und bestätigt. Die relativ große Abwehrbereitschaft bei älteren Tieren ist in erster Linie eine erworbene Immunität nach vorausgegangener Infektion, wobei das Alter nur eine untergeordnete Rolle spielt (HILBRICH 1964).

Der zeitliche Eintritt der Immunität post-infektionem ist bei den einzelnen Coccidienarten verschieden. So konnten KENDALL u. Mc CULLOUGH (1952) schon 96 Stunden nach der Infektion mit *E. tenella* eine sichere Immunität nachweisen, während TYZZER (1929) eine belastbare Immunität für *E. maxima*

innerhalb von 4 - 5 Tagen erreicht. Bei *E. mitis* und *E. acervulina* konnte dagegen ein wirksamer Schutz erst nach wiederholten Infektionen innerhalb mehrerer Wochen erreicht werden.

Die Immunitätsdauer scheint nach den Erkenntnissen von HORTON-SMITH (1963) für die einzelnen *Eimeria*-arten unterschiedlich zu sein und ist einerseits von der Infektionsstärke, andererseits vom Infektionsmodus abhängig.

Unter experimentellen und auch unter natürlichen Verhältnissen läßt sich durch Immunisierung meist nur eine Verhinderung des Ausbruches klinischer Erscheinungen der Coccidiose als eine komplette Immunität erreichen (HILBRICH 1964). So können nur ständige Reinfektionen die Gewähr für eine zumindest partielle Immunität geben. Dieser sicherlich in der Natur vorhersehende Zustand der partiellen bzw. inkompletten Immunität dient offenbar der Erhaltung und Verbreitung der Coccidienarten, gegen die sie nicht völlig immun sind (HILBRICH 1964). Untersuchungen ergaben, daß wiederholt leichte Infektionen eine bessere Immunität herbeiführen, als die einmalige Aufnahme einer größeren Oocystenmenge.

Aufklärung darüber, welche Entwicklungsstadien für die Entstehung der Immunität im Wirtstier verantwortlich sind, brachten Untersuchungen von HORTON-SMITH u. TAYLER (1952), FARR u. WEHR (1947), KENDALL u. Mc. CULLOUGH (1952). Danach zeigte sich, daß im Verlauf der Schizogonie die Immunität entsteht.

Der Beweis dafür, daß die Entwicklungsstadien zwischen 48 - 72 Stunden p.i. ursächlich in der Immunitätsbildung beteiligt sind, wurde durch die Inokulation von Merozonten der 2. Schizontengeneration in den Enddarm empfänglicher Küken erreicht. Der Abschluß des Coccidiose-Entwicklungszyklus fand ohne das 1. und 2. Schizontenstadium statt. Wurden diese Tiere später mit reifen Oocysten infiziert, so fand keine Hemmung der Schizontenentwicklung statt und die Tiere erkrankten an Coccidiose.

Den Grund der in letzter Zeit immer mehr in den Vordergrund tretenden Erkrankungen mit früher nicht als pathogen geltenden *E. acervulina* und *E. maxima* sieht HILBRICH (1954) nicht in der Änderung der biologischen Eigenschaften des Erregers, sondern in der veränderten Umwelt. Die hohe Populationsdichte und somit Konzentration des Kotes ermöglicht den Wirtstieren die große, für eine Erkrankung bei diesen Eimeriaarten ausreichende Zahl von Oocysten aufzunehmen.

DORN (1966) glaubt, eine Begründung dieses Phänomens darin zu sehen, daß die bisher weniger bekannt gewesenen Coccidienspezies im Milieu der intensiven Tiefstreuhaltung nicht nur in der Entwicklung begünstigt, sondern durch vielfache Tierpassagen in ihrer Pathogenität verändert zu werden scheinen.

CLARK (1964) dagegen sieht den Grund des vermehrten Auftretens von *E. acervulina*, *E. maxima*, *E. brunetti* und *E. mivati* vor allem in der prophylaktischen Anwendung der bisherigen *Coccidiostatica*.

HILBRICH (1965) sowie SIEGMANN (1967) unterstützen diesen Standpunkt insofern, als auch sie feststellen, daß die zur Zeit in der Legehennenhaltung zugelassenen *Coccidiostatica* in ihrer vorgeschriebenen Dosierung die Entwicklung dieser *Eimeria*-Stämme nur geringfügig beeinflussen, während man sich von den neueren Dosierungen bessere Erfolge verspricht.

Auch pharmakologisch induzierte Resistenzerscheinungen spielen bei dieser Pathogenitätsverschiebung sicherlich eine Rolle. Doch darf bei Coccidioseausbrüchen während der Verabreichung eines *Coccidiostaticums* nicht ohne weiteres eine Erregerresistenz angenommen werden, oft können Dosierungsfehler und mangelhafte hygienische Verhältnisse ursächlich in Frage kommen (HILBRICH 1964). Auch werden häufig die heute im Aufzuchtfutter gebräuchlichen *Coccidiostatica* in ihrer Wirkung der Verschiebung im Erregerspektrum zugunsten der Dünndarmcoccidiosen nicht mehr gerecht.

Folgende Anforderungen stellt HILBRICH an ein optimales Coccidiostaticum:

1. Möglichst breites Wirkungsspektrum gegen alle pathogenen Coccidienarten
2. Leichte Futtermischbarkeit
3. Stabilität in den Futtermitteln
4. Hygroskopische und elektrostatische Unwirksamkeit
5. Verträglichkeit mit Futterkomponenten
6. Keine Geschmacksbeeinträchtigung des Futters
7. Keine Qualitätsminderung des Schlachtgeflügels
8. Keine Toxizität für Geflügel, keine Gefährdung der menschlichen Gesundheit durch Rückstände in Fleisch und Eiern
9. Wirtschaftlichkeit in der Anwendung
10. Vollständiger Schutz bei Broilern, keine Störung der Immunisierung bei der Aufzucht von Lege- und Zuchthennen.

Coccidiostatica

In der Bundesrepublik Deutschland müssen die zur Beimischung in Futtermitteln verwendeten Coccidiostatica vom Bundesgesundheitsamt zugelassen sein. Die in der Bundesrepublik Deutschland in der Geflügelzucht und Geflügelhaltung für die Dauermedikation zugelassenen Coccidiostatica sind zur Zeit Amprolium, Zoalen (DOT) und Coyden 25. Sie waren in der Vergangenheit immer wieder Gegenstand von Untersuchungen ihrer prophylaktischen Wirkung.

So war Amprolium, ein 1-4-amino-2-N-propyl-5-pyrimidinmethyl, nach MARTHEDAL u. VELLING (1963) seinerzeit bei Broilern das bestwirksamste Coccidioticum. CHRISTIE und STROOT (1961) konnten Küken einer Aufzuchtperiode mit einer Dauerdosis von 0,004 % Amprolium im Alleinfutter vor den verschiedenen Coccidieninfektionen schützen und anschließend eine starke Immunität nachweisen.

PETERSON u. LABORDE (1962) konnten bei einer Konzentration von 0,005 % Amprolium im Futter selbst bei starker Infektionsexposition Todesfälle durch *E. tenella* und *E. necatrix* und Gewichtsverluste verhindern und bei einer Dosierung von 0,0075 - 0,0125 % eine fast vollständige Oocystenausscheidung.

Ein von SIEGMANN (1966) unternommener Versuch, mit einem *E. tenella*-Stamm über 18 Passagen eine Resistenzbildung durch suboptimale Dosen zu erreichen, blieb ohne Erfolg. HILBRICH (1965) empfiehlt eine Dosis von 0,008 % Amprolium im Futter als optimale prophylaktische Dosis, um eine befriedigende Gewichtsentwicklung zu garantieren.

Bei Untersuchungen, die KOUVENHOFEN (1966 u. 1967) anstellte, erwies sich Amprolium bei einer Dosis von 0,0125 % im Futter als das einzigste Präparat, das auch auf *E. acervulina* Einfluß hatte. Diese Dosis von 0,0125 % wird auch von vielen anderen Autoren als ausreichend vorgeschlagen.

Das in Deutschland noch zugelassene Zoalen (DOT), ein 3,5-dinitro-o-toluamid, besitzt hervorragende coccidiostatische Wirkung gegen *E. tenella* und *E. necatrix*. Über die günstigste Konzentration im Futter herrscht im Schrifttum keine einheitliche Meinung. Während SIEGMANN u. POHL (1962) eine gute Wirkung gegen *E. tenella* und *E. brunetti* bei Konzentrationen von 0,008 bis 0,01 % sehen, empfehlen die meisten Autoren eine Konzentration von 0,0125 % (PETERSON 1960, HYMAS u. STEVENSON 1962, KIRSCH 1962, BLOUNT 1963).

In späteren Untersuchungen wurden jedoch bei einer Dosierung von 0,0125 % Mißerfolge gegen *E. maxima* und *E. acervulina* vermerkt (CLARKE 1964, WILLINGHAM und EARLE 1964, BALL 1966, KOUVEN-

HOFEN 1967). Ebenso wurden *E. brunetti* und Mischinfektionen mit *E. tenella*, *E. necatrix* und *E. acervulina* nicht beeinflusst (DAVIES 1963, CLARKE 1964).

HILBRICH (1965) fordert auf Grund seiner Untersuchungsergebnisse in der Broilerhaltung zur Erreichung eines optimalen coccidiostatischen Effekts im Hinblick auf die geringe Wirkung des Zoalens gegen *E. acervulina*, *E. maxima* und *E. brunetti* eine Konzentration von 0,012 %.

Die durch Zoalen erfolgende frühzeitige Ausschaltung von *E. tenella* und *E. necatrix* und geringe Wirkung auf *E. acervulina*, *E. maxima* und *E. brunetti* hat sicherlich zur Verschiebung im Erregerspektrum zugunsten der Dünndarmcoccidiosen beigetragen.

Die insgesamt durchgeführten Untersuchungen ergaben, daß Amprolium und Zoalen brauchbare Coccidiostatica sind, und daß 0,006 % Amprolium bzw. 0,0075 - 0,008 % Zoalen im Geflügelmastfutter in der Lage sind, unter einigermaßen guten hygienischen Bedingungen genügende Sicherheit gegen *E. tenella*- und *E. necatrix*-Infektionen zu garantieren. Bei *E. acervulina*-, *E. maxima*- und *E. brunetti*-Infektionen dagegen scheinen erst Dosierungen ab 0,0125 % nennenswerte Wirkungen zu zeigen.

LONG (1963) gibt das Wirkungsspektrum dieser Präparate auf folgende 5 Eimeriaarten an:

Eimeriaart	Zoalen	Amprolium
E. tenella	+ + +	+ + + +
E. necatrix	+ + + +	+ + + +
E. acervulina	+	+ +
E. maxima	+ +	+ od. -
E. brunetti	+ + +	+ od. -

+ + + + = sehr wirksam
 + + + = wirksam
 + + = Teilwirkung
 + = geringe Wirkung
 - = keine Wirkung

Zu gleichen Ergebnissen kommen DAVIES (1963), CLARKE (1964), HEMSLEY (1964) und WILLINGHAM (1964). WILLINGHAM (1964) rät außerdem, um einer eventuellen Resistenzbildung vorzubeugen, zu einem periodischen Wechsel dieser Coccidiostatica.

Coyden 25 ist ein 3,5-dichloro-2,6-dimethyl-4-pyridinol.

Die Wirksamkeit dieses Präparates gegenüber den verschiedenen Coccidienspezies wurde in mehreren Versuchen überprüft. Eine Resistenzbildung gegen E. acervulina über 19 Passagen und E. tenella über 30 Passagen konnte nicht nachgewiesen werden.

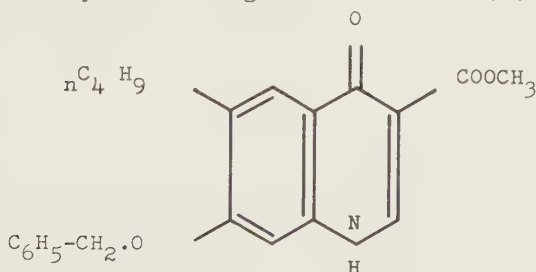
Untersuchungen in Deutschland von HILBRICH (1967) am Tiergesundheitsamt in Hannover und von GREUL (1967) am Tierphysiologischen Institut der Universität Bonn ergaben bei künstlichen Infektionen mit *E. acervulina*, *E. maxima*, *E. brunetti* als auch mit *E. tenella* sehr gute coccidiostatische Wirkung. Jedoch sprechen beide Berichte von einer geringeren Wirksamkeit bei *E. necatrix*-Infektionen.

Die von LOHLAMMERT (1967) durchgeführten Untersuchungen ergaben bei einer experimentellen *E. tenella*-Infektion und gleichfalls durchgeführtem Feldversuch hervorragende coccidiostatische Eigenschaften des Coyden mit breitem Wirkungsspektrum.

Eine Immunitätsentwicklung war bei der Konzentration von 0,0125 % in diesen Versuchen nicht zu erreichen, und es ist deshalb nicht für die Aufzucht von Legehennen geeignet. Es zeigte im Vergleich zu den bisher bekannten Coccidiostatica eine echte coccidiostatische Wirkung.

Methylbenzoquate

Der Wirkstoff Methylbenzoquate, ein Methyl-7-benzyloxy-6-butyl-1,4-dihydro-4-oxiquinolin-3-carboxylat hat folgende Strukturformel:



Der Schmelzpunkt des Präparates liegt bei 2,91 - 3°C, es ist in Wasser und in den meisten organischen Lösungsmitteln nahezu unlöslich und ist im Futter unter normalen Lagerbedingungen physikalisch und chemisch stabil.

Die Toxizität des Stoffes ist laut Protokoll der Herstellerfirma für Geflügel und Säugetiere sehr gering. Die Bestimmung der akuten oralen LD₅₀ beim Geflügel ist wegen der Unlöslichkeit und geringen Toxizität des Präparates und damit verbundenen Schwierigkeit, genügend große Mengen zu applizieren, nicht möglich.

Bei einer oralen Gabe von 3200 mg/kg traten bei Hühnern keinerlei klinische Erscheinungen auf. Eine 50-fache Überdosierung der empfohlenen

Gebrauchsdosierung von 0,002 %, die 3 Wochen lang mit dem Futter gegeben wurde, verursachte geringe Gewichtsverluste und keine Mortalität (Protokoll).

Methylbenzoquate soll in einer Konzentration von 0,002 % während der gesamten Mastperiode bis unmittelbar vor dem Schlachtttag gegeben werden.

Stoffwechselversuche mit dem radioaktiven Methylbenzoquate C^{14} ergaben, daß weniger als 0,3 % der oralen Dosis in den Stoffwechsel gelangt und dieser Teil nahezu unverändert ausgeschieden wird.

Bei Versuchen mit Broilern, denen radioaktives Methylbenzoquate C^{14} in einer Konzentration von 0,002 % vom 3. Tag 16 Wochen lang bis unmittelbar vor der Schlachtung gegeben wurde, konnten insgesamt nur 0,05 ppm an Rückständen festgestellt werden. Die Muskulatur enthielt keinerlei Rückstände, während in der Leber 0,01 ppm gefunden wurde.

Bei experimenteller Infektion von Küken mit *E. acervulina*, *E. brunetti*, *E. maxima*, *E. mivati*, *E. necatrix* und *E. tenella* wurden bei einer Konzentration von 0,001 % der Substanz im Futter, wie das Protokoll der Versuchsergebnisse angibt, sehr gute cocci-diostatische Wirkungen festgestellt. Es wurden gute Wachstumszunahmen erreicht und die Oocystenausscheidung konnte erheblich reduziert werden.

Versuche, die über den Wirkungsmechanismus des Methylbenzoquate Aufschluß geben sollten, ergaben, daß der Angriffspunkt des Präparates in den frühen Stadien des endogenen Entwicklungszyklus der Parasiten liegt. Spätere, tiefer im Gewebe liegende Entwicklungsstadien werden nicht mehr beeinflußt. Der Grund ist nicht eine fehlende Empfindlichkeit dieser Stadien, sondern die geringe Löslichkeit des Präparates.

Es wird angenommen, daß Methylbenzoquate ähnlich wie Coyden in die Nucleinsäuresynthese der Parasiten hemmend eingreift. Die Wirkung des Methylbenzoquate ist also nicht coccidiocid, sondern coccidiostatisch und muß deshalb prophylaktisch vom Mastbeginn bis zum Schlachtttag beigefüttert werden. Da aber mit Rückständen in der Leber zu rechnen ist, erhebt sich die Frage, ob die Beigabe bis zum Schlachtttag aufrecht erhalten werden kann.

III. Eigene Untersuchungen

Die Wirksamkeit des Methylbenzoquate sollte in drei aufeinanderfolgenden Versuchen in Dosierungen von 10, 20 und 30 ppm im Futter bei experimenteller Infektion von Mastküken mit Oocysten von *E. brunetti*, *E. tenella* und *E. necatrix* geprüft werden.

1. Material und Methoden

Die für die Versuche verwendeten Michols-Mastküken wurden als Eintagsküken bezogen und in sicher coccidienfreier Umgebung in elektrisch beheizten Metall-Aufzuchtboxen aufgezogen. Als Aufzuchtfutter, das ebenso wie das Trinkwasser stets ad libitum angeboten wurde, stand uns ein von der Firma W. Strobel, Barig-Selbenhausen, hergestelltes coccidiostaticum- und antibiotica-freies Broiler-mastfutter folgender Zusammensetzung zur Verfügung:

22 % Soja
30 % Mais
15 % Weizen
10 % Tapioka
4 % Fischmehl
6 % Zucker
3 % Fleischmehl
3 % Luzerne
3 % Weizenbollmehl
2 % Mineralstoffmischung
1 % Öl
1 % vit. Vormischung
(Vitaminisierung nach Norm + 5 mg ZBA)

Sämtliche Küken erhielten zunächst bis zum Alter von 9 Tagen bzw. 3 Wochen dieses nicht medikierte Aufzuchtfutter. Den nicht infizierten und infizierten Kontrollgruppen wurde es bis zum Versuchsende verabreicht, allen anderen Versuchsgruppen dagegen nur bis 12 Stunden vor der Infektion. Diese erhielten dann bis zum Schluß der Versuche die mit unterschiedlichen Dosen Methylbenzoquate von 10, 20 und 30 ppm medikierten Alleinmehle.

Aus den medikierten Futterproben von Imperial Chemical Industries Ltd. gewonnene Analysenwerte:

11,0 ppm

23,5 ppm

30,1 ppm

Die für die Infektion vom Tierphysiologischen Institut der Universität Bonn uns freundlicherweise zur Verfügung gestellten Stämme wurden durch mehrmaliges Zentrifugieren mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen und die Suspension auf den gewünschten Gehalt reifer Oocysten mittels Thoma-Kammer eingestellt. Die Infektion der Küken erfolgte mit *E. brunetti* und *E. necatrix* im Alter von 3 Wochen, die mit *E. tenella* von 9 Tagen, durch Einpipettieren in den normal gefüllten Kropf.

Im Alter von 9 Tagen bzw. 3 Wochen wurden die geschlechtsunsortierten Mastküken, einzeln gewogen und so in Gruppen zu je 20 Tieren aufgeteilt, daß gleiche Gruppendurchschnittsgewichte mit vergleichbarer Streuung der Einzelgewichte zustandekamen.

Diese Gruppen wurden wie folgt infiziert und gefüttert:

Gruppe	Bezeichnung	Infektionsdosis	Fütterung
I	Infektionskontrollgruppe	30 000 E. tenella	ohne Methylbenzoquate
II	nicht infiziert, nicht medik. Gr.	-	ohne Methylbenzoquate
III	medikierte Gruppe	"	10 ppm Methylbenzoquate
IV	"	"	20 ppm "
V	"	"	30 ppm "
VI	Infektionskontrollgruppe	50 000 E. brunetti	ohne Methylbenzoquate
VII	nicht infiziert, nicht medik. Gr.	-	ohne Methylbenzoquate
VIII	medikierte Gruppe	"	10 ppm Methylbenzoquate
IX	"	"	20 ppm "
X	"	"	30 ppm "
XI	Infektionskontrollgruppe	100 000 E. necatrix	ohne Methylbenzoquate
XII	nicht infiziert, nicht medik. Gr.	-	ohne Methylbenzoquate
XIII	medikierte Gruppe	"	10 ppm Methylbenzoquate
XIV	"	"	20 ppm "
XV	"	"	30 ppm "

Als Beurteilungskriterien des Infektionsablaufes dienten:

1. Allgemeinbefinden der Tiere
2. Gewichtsentwicklung, ermittelt durch Einzelwägungen in wöchentlichen Abständen
3. Grad der Kotveränderungen
4. Letalität
5. Oocystenausscheidung

Die Aussagen über das Allgemeinbefinden und über den Grad der Kotveränderungen sind zwangsläufig durch subjektive Maßstäbe und Fehlermöglichkeiten belastet. Es wurden täglich mehrere Kontrollgänge gemacht. Bei allen Versuchen wurde immer zur gleichen Zeit das Einzelgewicht der durch Flügelmarken gekennzeichneten Tiere am Tage der Infektion, am 7. und 14. Tage p. i. (Versuchsende) mit einer Spezialwaage festgestellt.

Die Streuung der Mittelwerte wurde nach der Formel

$$S = \pm \sqrt{\frac{\sum x_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{n}}{n - 1}} \quad \text{errechnet.}$$

Der t-Wert ergibt sich aus

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}}}$$

$\bar{X}$ = Mittelwert
 x_i = Einzelwert
 n = Anzahl der Einzelwerte

Für die erhaltenen t-Werte wurde, unter Beachtung der Freiheitsgrade (F), aus der Tabelle für t-Verteilung das Signifikanzniveau bestimmt.

Bei der vorliegenden Arbeit wurde das Lehrbuch von HASELOFF und HOFFMANN (1968) verwandt.

Zur Bestimmung der von einem Tier täglich ausgeschiedenen Oocystenmenge wurde täglich ab 4. Tag p.i. der gesamte Kot jeder Tiergruppe entnommen, in einem Gefäß gesammelt und gut durchgemischt. 2 g des Mischkotes wurden abgewogen und mit 60 ml gesättigter Kochsalzlösung durch ein Sieb gerührt. Das Filtrat wurde mittels einer Pipette in die von Wetzell verbesserte Mc Master-Zählkammer gegeben und die Coccidienoocysten nach drei Minuten langem Stehenlassen unter dem Mikroskop bei einer Vergrößerung von 8×10 ausgezählt.

Wie von HAAß (1964) angegeben, wurde die Anzahl der von einem Tier täglich ausgeschiedenen Oocysten berechnet.

2. Ergebnisse

V e r s u c h 1

Die Wirkung von Methylbenzoquate bei experimenteller *E. tenella*-Infektion.

a. Klinische Erscheinungen

In einem Alter von 9 Tagen wurden die Mastküken der Gruppen I, III, IV und V mit 30 000 sporulierten Oocysten je Tier peroral infiziert. Vom 5. Tag p.i. zeigten die Tiere der infizierten, nicht medikierten Kontrollgruppe deutlich erkennbare klinische Krankheitszeichen. Die Futter- und Trinkwasseraufnahme sistierte. Mattigkeit, struppiges Gefieder und die Ausscheidung wässriger bis blutiger Faeces waren die auffallendsten klinischen Erscheinungen. Todesfälle jedoch blieben aus. Die Tiere der Blankkontrolle und der infizierten medikierten Gruppen zeigten keinerlei erkennbare klinische Krankheitserscheinungen. Etwa 9 Tage p.i. hatten sich die Küken der infizierten Kontrollen wieder erholt.

b. Oocystenausscheidung

Die Verfolgung der Oocystenausscheidung während der gesamten Versuchsdauer spiegelt am prägnantesten das Infektionsgeschehen wieder. Während in der mit 30 ppm Methylbenzoquate medikierten Gruppe V an

keinem der Versuchstage Oocysten gefunden wurden, schieden die Tiere der Infektionskontrollgruppe I mit Höhepunkten am 6., 7. und 8. Tag bis Versuchsende erhebliche Oocystenmengen aus. Näheres ist aus Tabelle I zu ersehen.

Tabelle I

Oocystenausscheidung *E. tenella* je Tier und Tag
in Tausend

Tag p.i.	Kontrollgruppe	10 ppm	20 ppm	30 ppm
5	-	-	-	-
6	27 183	-	-	-
7	24 324	-	-	-
8	19 211	71	39	-
9	311	-	-	-
10	247	-	-	-
11	136	409	-	-
12	187	202	-	-
13	347	716	-	-
14	56	-	-	-

Tabelle II

E. tenella	Ausgezählte Oocysten in Tausend	%
Infektionskontrollgruppe	72 002	100
10 ppm Methylbenzo- quate	1 398	1,94
20 ppm Methylbenzo- quate	39	0,05
30 ppm Methylbenzo- quate	0	0

c. Gewichtsentwicklung

Die am Tag der Infektion sowie am 7. und 14. Tag p.i. festgestellten Gewichte der Einzeltiere wurden in jeder Gruppe addiert, um das Gesamtgewicht der Gruppe zu erhalten. Dieses wurde durch die Zahl der Tiere dividiert und somit die Durchschnittsgewichte der Einzeltiere errechnet.

Es zeigte sich, daß bei den infizierten Kontrolltieren die Durchschnittsgewichte am 7. Tag p.i. im Verhältnis zu allen anderen Gruppen merklich schlechter waren und die Küken im Verlauf der restlichen Versuchstage die Gewichtsverluste nicht mehr aufholen konnten. Eine am wenigsten beeinträchtigte Gewichtszunahme zeigte die mit 10 ppm medikierte Gruppe III, während die höheren Methylbenzoquatedosierungen leichte Gewichtsdepressionen ergaben (Tabelle VII).

V e r s u c h 2

Wirkung von Methylbenzoquate bei experimenteller
E. brunetti-Infektion.

a. Klinische Erscheinungen

Im Alter von 3 Wochen wurden die Tiere der Gruppen VI, VIII, IX und X mit 50 000 sporulierten Oocysten je Tier peroral infiziert. Die Tiere der Infektionskontrollgruppe VI ließen vom 5. - 10. Tag p.i. an den Kotveränderungen und den klinischen Erscheinungen (blasse Kämme, gestäubtes Gefieder und stark verminderte Futteraufnahme) deutlich die Folgen der Infektion erkennen. Todesfälle blieben aus. Die Tiere der Blankkontrolle und der infizierten medikierten Gruppen zeigten normale Lebhaftigkeit.

b. Oocystenausscheidung

Ein deutlich reduzierender Einfluß von Methylbenzoquate war auch bei der Oocystenausscheidung festzustellen. So wurden zwar bei den medikierten Gruppen X und IX an einem bzw. 4 Tagen Oocysten gefunden, die aber im Vergleich zu der Kontrollgruppe VI nicht ins Gewicht fielen. Die mit 10 ppm medikierte Gruppe VIII zeigte zwar eine deutliche Reduktion, aber keine Hemmung der Oocystenausscheidung während des gesamten Versuches (Tabelle III).

Eine über das eigentliche Versuchsende (14 Tage p.i.) hinausgeführte Kontrolle des Kotes führte 5 Tage nach Absetzen der Methylenbenzoquatezufütterung bei den vorher mit Methylenbenzoquate geschützten Gruppen zur Oocystenausscheidung. Die Tiere der vorhergehenden Infektionskontrollgruppe schieden keine Parasiten mehr aus.

Tabelle III

Oocystenausscheidung *E. brunetti* je Tier und Tag in Tausend

Tag p.i.	Infektions- kontrollgruppe	10 ppm	20 ppm	30 ppm
5	2 130	-	-	-
6	8 412	91	-	-
7	7 314	612	-	-
8	6 413	36	-	12
9	12 687	1 734	-	-
10	9 913	1 306	83	-
11	5 102	172	77	-
12	6 327	1 802	312	-
13	3 933	137	34	-
14	782	112	-	-

Tabelle IV

E. brunetti	Ausgezählte Oocysten in Tausend	%
Infektionskon- trollgruppe	63 013	100
10 ppm Methylbenzo- quate	6 002	9,52
20 ppm Methylbenzo- quate	506	0,80
30 ppm Methylbenzo- quate	12	0,019

c. Gewichtsentwicklung

Die höchsten Gewichtsverluste wurden in der Infektionskontrollgruppe VI gemessen. Die medikierten Gruppen zeigten in diesem Versuch eine deutliche lineare Korrelation zwischen Gewichtsentwicklung und Methylbenzoquate-Konzentration im Futter. So lagen die Durchschnittsgewichte bei der mit 30 ppm medikierten Gruppe X über den Gruppen IX (20 ppm) und VIII (10 ppm), erreichten aber nicht die Körpergewichte der nicht infizierten Leerkontrolle Gruppe VII (Tabelle VII).

V e r s u c h 3

Wirkung von Methylbenzoquate bei experimenteller
E. necatrix-Infektion.

a. Klinische Erscheinungen

Im Verhältnis zu den vorangegangenen Versuchen zeigte hier die Infektionskontrollgruppe XI, der mit 100 000 sporulierten Oocysten infizierten 3 Wochen alten Mastküken, weniger ausgeprägte Krankheitserscheinungen.

Symptome einer Coccidiose, wie verminderte Futteraufnahme, Mattigkeit und Kotveränderungen, waren jedoch auch hier zu bemerken. Die drei medikierten Gruppen zeigten wieder keinerlei erkennbare klinische Krankheitszeichen.

b. Oocystenausscheidung

Die medikierten Gruppen XV, XIV und XIII zeigten in Abhängigkeit der Methylbenzoquate-Konzentration im Verhältnis zur Infektionskontrollgruppe XI eine bedeutende Oocystenreduktion.

Auch hier erwies sich die Dosis von 30 ppm des Präparates im Futter als die optimalste Konzentration (Tabelle V).

Tabelle V

Oocystenausscheidung *E. necatrix* je Tier und Tag
in Tausend

Tag p.i.	Infektions- kontrollgruppe	10 ppm	20 ppm	30 ppm
5	-	-	-	-
6	-	-	-	-
7	128	-	-	-
8	2 476	720	173	44
9	1 992	927	12	-
10	972	67	27	-
11	948	-	13	-
12	285	-	-	-
13	1 575	111	-	-
14	1 762	-	-	-

Tabelle VI

<i>E. necatrix</i>	Ausgezählte Oocysten in Tausend	%
Infektions- kontrollgruppe	6 834,37	100
10 ppm Methylbenzo- quate	1 725,1	25,24
20 ppm Methylbenzo- quate	225	3,29
30 ppm Methylbenzo- quate	44	0,64

c. Gewichtsentwicklung

Die Durchschnittsgewichte der Infektionskontrollgruppe blieben besonders in den ersten 7 Tagen deutlich hinter den anderen Gruppen zurück. Die Küken konnten diese Gewichtsdepressionen im Verlauf der restlichen Beobachtungszeit nicht mehr aufholen. Eine am wenigsten beeinträchtigte Gewichtszunahme zeigte die mit 10 ppm medikierte Gruppe XIII, die fast die Körpergewichte der nicht infizierten Leerkontrolle erreichten (Tabelle VII).

Tabelle VII

Durchschnitts-Wägedaten der Gruppen (in g)
während der gesamten Versuchsdauer.

E. tenella

Gruppen	0.	7.	14. Tage p.i.
I	106	169	264
II	105	191	287
III	106	187	280
IV	106	189	276
V	107	182	274

E. brunetti

Gruppen	0.	7.	14. Tage p.i.
VI	365	418	601
VII	363	458	672
VIII	364	451	613
IX	365	455	615
X	363	457	630

E. necatrix

Gruppen	0.	7.	14. Tage p.i.
XI	352	359	466
XII	351	413	593
XIII	353	361	489
XIV	353	362	543
XV	352	379	553

Tabelle VIII

Durchschnittliche Gewichtszunahme in g und %
pro Tier nach 7 bzw. 14 Tagen p.i.

Gewichtszunahme der Gruppen V, VII und XII

(Blankkontrolle) = 100 %

E. tenella

	1.-7.Tag p.i.	7.-14.Tag p.i.	1.-14.Tag p.i.
Gruppe I	63 73,2 %	95 98,9 %	158 86,8 %
Gruppe II	86 100 %	96 100 %	182 100 %
Gruppe III	81 94,1 %	93 96,85 %	174 95,6 %
Gruppe IV	83 96,5 %	87 90,6 %	170 93,4 %
Gruppe V	75 87,2 %	92 95,7 %	167 91,7 %

E. brunetti

	1.-7.Tag p.i.	7.-14.Tag p.i.	1.-14.Tag p.i.
Gruppe VI	47 47,3 %	183 85,5 %	230 74,4 %
Gruppe VII	95 100 %	214 100 %	309 100 %
Gruppe VIII	87 91,5 %	162 75,7 %	249 80,5 %
Gruppe IX	90 94,7 %	160 74,7 %	250 80,9 %
Gruppe X	94 98,9 %	173 80,8 %	267 86,4 %

Fortsetzung Tabelle VIII

E. necatrix	1.-7.Tag p.i.	7.-14.Tag p.i.	1.-14.Tag p.i.
Gruppe XI	7 11,2 %	107 59,4 %	114 47,1 %
Gruppe XII	62 100 %	180 100 %	242 100 %
Gruppe XIII	8 12,9 %	128 71,1 %	136 56,1 %
Gruppe XIV	9 14,5 %	181 100,5 %	190 78,5 %
Gruppe XV	27 43,5 %	174 96,6 %	201 83,0 %

Tabelle IX

Gewichtsentwicklung (in g) nach experimenteller
E. tenella - Infektion bei Verabreichung von Methyl-
benzoate im Futter

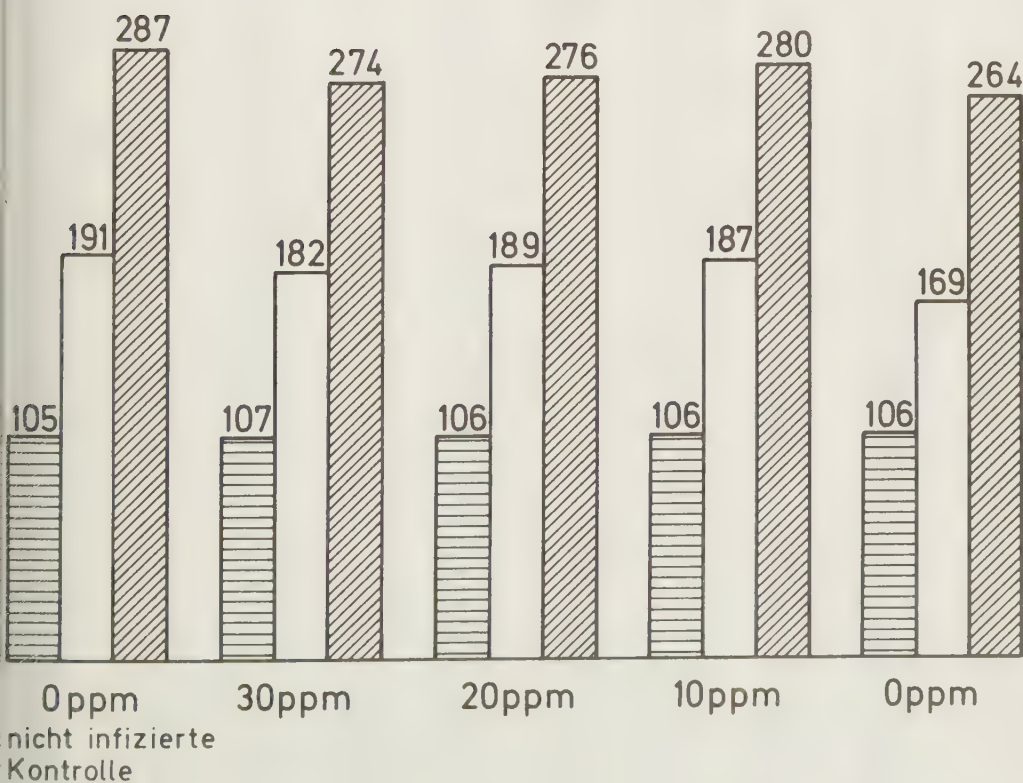
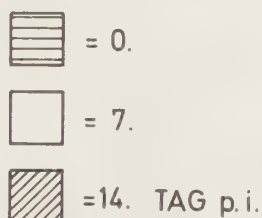


Tabelle X

Gewichtsentwicklung (in g) nach experimenteller
E. brunetti-Infektion bei Verabreichung von Methyl-
benzoate im Futter

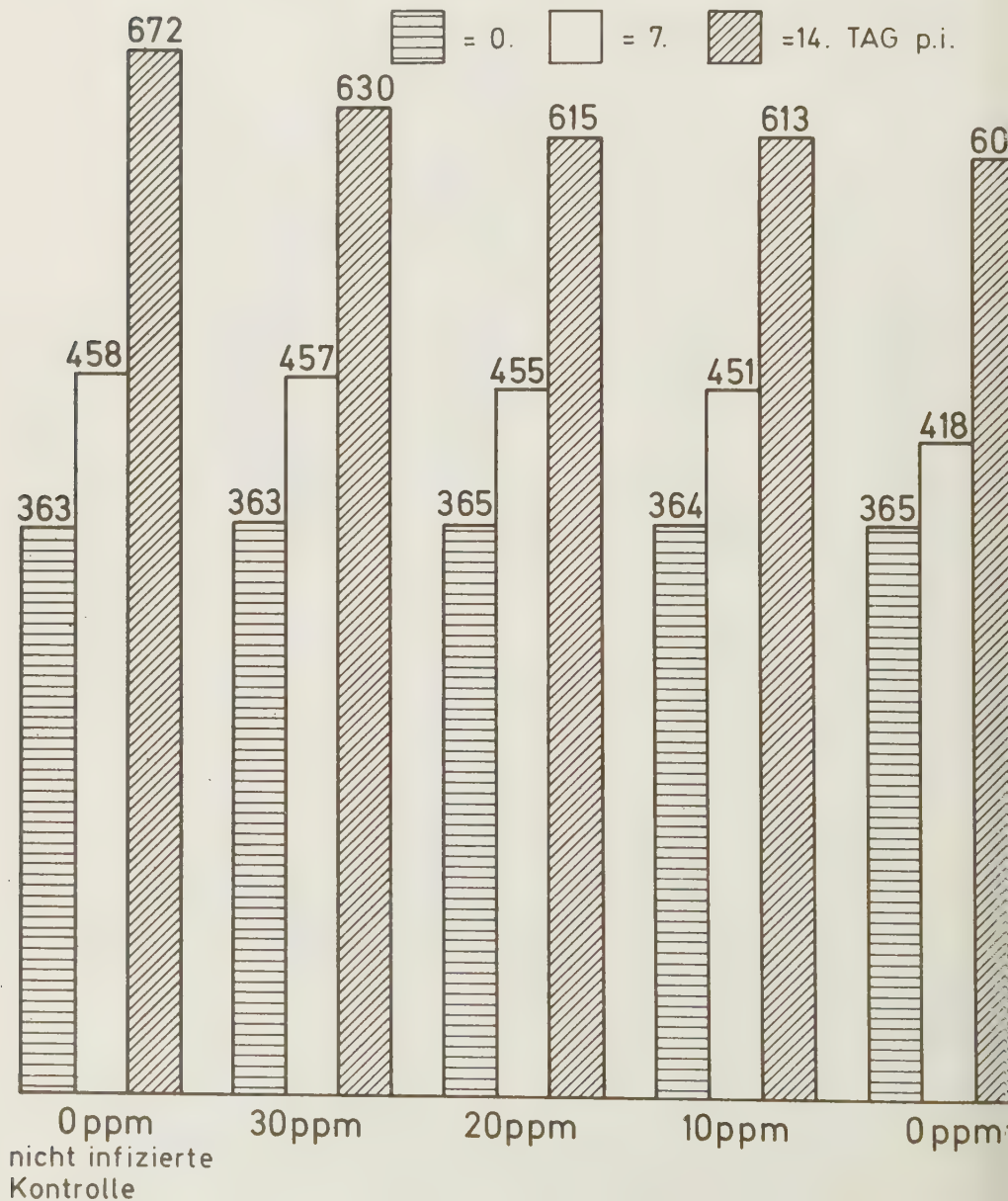
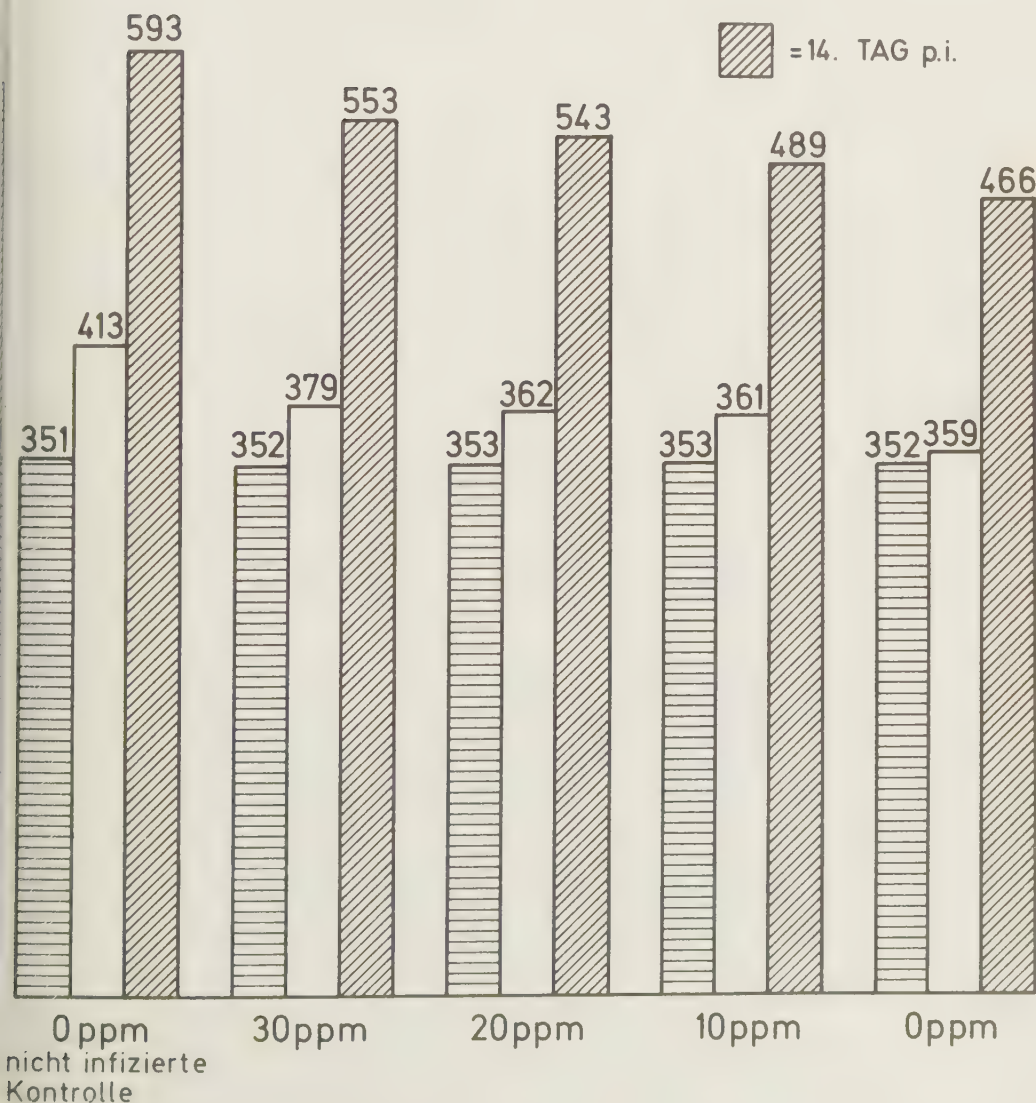


Tabelle XI

Gewichtsentwicklung (in g) nach experimenteller
E. necatrix - Infektion bei Verabreichung von Methyl-
benzoquate im Futter

 = 0.

 = 7.

 = 14. TAG p.i.


IV. Besprechung der Ergebnisse

Bei experimentellen Versuchen zur Prüfung von coccidiostatisch wirkenden Substanzen an Tiergruppen in kleiner Zahl sind Faktoren, die das Versuchsergebnis beeinflussen und dabei nicht mit der Wirkung des Mittels in Zusammenhang stehen, nicht völlig auszuschalten.

In den vorliegenden Versuchen waren die Umweltbedingungen für die Tiergruppen ausgeglichen, da sich alle in der gleichen Stallabteilung befanden. Darüberhinaus wurden, um größere Schwankungen zu vermeiden, einige Faktoren des Stallklimas, wie Temperatur und relative Luftfeuchtigkeit, ständig kontrolliert.

Als nicht beeinflussbar mußten die unterschiedliche Fähigkeit der einzelnen Tiere, sich innerhalb der Gruppen optimal zu entwickeln, und die nicht gleiche Empfindlichkeit für Infektionen mit Oocysten als das Versuchsergebnis belastende Tatsachen hingenommen werden.

So sind einige manchmal deutlich erscheinende Differenzen zwischen Gruppen in der Gewichtsentwicklung wegen der starken Streuung der Ergebnisse nicht signifikant und dadurch in ihrem Aussagewert erheblich eingeschränkt. Außerdem darf bei der Bewertung der Ergebnisse nicht außer acht gelassen werden, daß die Versuchsbedingungen nicht

den Verhältnissen natürlich ablaufender Coccidiosen entsprachen, da die Tiere auf Drahtgeflechtem gehalten wurden, der abgesetzte Kot auf die darunterliegenden Kotbleche fiel und somit Reininfektionen der infizierten Gruppen nur in beschränktem Maße möglich waren.

Klare Aussagen über die coccidiostatische Wirkung des Methylbenzoate konnten in erster Linie die Verhinderung des Auftretens klinischer Erscheinungen und die Höhe der Oocystenausscheidung geben.

Der Vergleich der Gewichtsentwicklung in den verschiedenen Gruppen war dagegen wegen oft fehlender Signifikanz von geringerem Wert.

Beim Vergleich aller Ergebnisse zeigten sich nur geringe Unterschiede in der Intensität der prophylaktischen Wirkung von Methylbenzoate.

Methylbenzoate hat in den Dosierungen von 10, 20 und 30 ppm das Auftreten klinisch erkennbarer Symptome einer Coccidiose in allen medikierten Gruppen verhindert. Die mit *E. tenella*, *E. brunetti* und *E. necatrix* infizierten Kontrollgruppen zeigten dagegen deutlich die Folgen der Infektion. Eine ähnlich gute Wirkung konnte bei der aus dem Kot ausgezählten Oocystenzahl beobachtet werden.

Bei Konzentrationen von 10 und 20 ppm im Futter bewirkte Methylbenzoate eine drastische Reduktion der Oocystenausscheidung. Ein noch besserer

Effekt wurde mit der Dosis von 30 ppm erreicht, bei der mit *E. tenella* infizierten Gruppe sogar eine vollständige Hemmung der Oocystenausscheidung. In allen medikierten Gruppen war eine deutliche lineare Korrelation zwischen Substanzkonzentration im Futter und Zahl der im Kot ausgeschiedenen Oocysten festzustellen.

Die Aussage der deutlichen Gewichtsverbesserung in den medikierten Gruppen gegenüber den Infektionskontrollgruppen wurde wegen der großen Streuung der Ergebnisse in den mit *E. tenella* und *E. brunetti* infizierten Gruppen eingeschränkt.

Überschneiden sich die Streubereiche der zu vergleichenden Werte zu sehr, so ergibt die statistische Auswertung keine Signifikanz bzw. zeigt nur eine Tendenz an.

Bei Beachtung dieser einschränkenden Faktoren ist aber auch in diesen Gruppen eine positive Tendenz zugunsten der zu prüfenden Substanz zu bemerken.

Die Ergebnisse der mit *E. necatrix* infizierten Gruppen waren zum großen Teil signifikant. Methylbenzoquate bewirkte hier, abhängig von der verabreichten Dosis im Futter, eine merkbar bessere Gewichtsentwicklung.

Bemerkenswert ist die bei allen Gruppen (einschließlich der nicht infizierten Blankkontrolle) relativ geringe Gewichtszunahme in den ersten 7 Tagen p.i.. Die Ursache hierfür war nicht zu ermitteln, da auch bei diesem Versuch die gleichen äußeren Voraussetzungen wie bei den vorher durchgeführten herrschten.

V. Zusammenfassung

Die Versuchsergebnisse zeigten, daß Methylbenzoquate bereits in der Dosierung von 10 ppm im Futter unter experimentellen Bedingungen das Auftreten klinischer Symptome einer Coccidiose unterbindet, die Oocystenausscheidung merklich reduziert und die Gewichtsentwicklung positiv beeinflußt.

Noch bessere prophylaktische Wirkungen in Bezug auf Unterdrückung der Oocystenausscheidung und besserer Gewichtsentwicklung wurden mit Dosen von 20 und 30 ppm Methylbenzoquate erreicht.

V. Literaturverzeichnis

1. BALL, S.J.: The Responses of Different Strains of *E. acervulina* and *E. tenella* to Medication.
Res. Vet. Sci. 7, 312 (1966)
2. BLOUNT, W.P.: *Eimeria brunetti* infestations.
Vet. Rec. 75, 100 (1963)
3. CHALLEY, J.R. and W. BURNS: The invasion of the caecal mucosa by *Eimeria tenella* sporozoites and their transport by macrophages.
J. Protozool. 6, 238-241 (1959)
4. CLARKE, M.L.: A Mixture of Diaverdine and Sulfaquinoline as a Coccidiostat for Poultry.
II. Efficiency against *Eimeria acervulina*, *E. brunetti* and *E. maxima* infections together with a field survey of coccidiosis in S. E. England.
Vet. Rec. 76, 818-822 (1964)
5. CHRIESTIE, G.: Neue Coccidiostatika für Broilerzüchtung.
10. Ann. Univers. of New Hampshire Poultry Health Conf., Feb. 1-2, 40-43 (1961)
6. DAVIES, S.F.M.: *Eimeria brunetti*, eine weitere Ursache von Darmcoccidiose beim Hausgeflügel in England.
Vet. Rec. 75, 1-4 (1963)
7. DELAPLANE, J.F., R.M. BATCHELDER and T.C. HIGGINS: Sulfaquinoxaline in the prevention of *Eimeria tenella* infections in chickens.
North. Amer. Vet. 28, 19-24 (1947)

8. DORN, P.: Über den Wandel der Geflügel-krankheiten.
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 79, 278-282 (1966)
9. EDGAR, S.A. and C.T. SEIBOLD: A new coccidium of chickens, *Eimeria mivati*.
Sp. n. (Protozoa: Eimeriidae) with details of its life history.
J. Parasitol. 50, 193-204 (1964)
10. FARR, M.M. and E.E. WEHR: Development stages in the life cycle of *Eimeria tenella* affected by sulphamethazine treatment.
Poultry Science 41, 1918-1924 (1947)
11. GREUEL, E.: Untersuchungen zur Therapie der experimentellen Coccidiose mit DOT-solubile.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 74, 10-13 (1967)
12. GREUEL, E.: Amprolium, ein wirksames Coccidiotherapeuticum.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 71, 229 - 234 (1964).
13. HAAß, K.: Die Behandlung einer experimentellen *Eimeria tenella* Infektion bei Küken mit Sulfaphenazol (Eftolon).
Vet. Med. Diss. Giessen (1964)
14. HILBRICH, P.: Die Coccidiosen des Huhnes und ihre Bekämpfungsmöglichkeiten.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 71, 559-562, 615-618 (1964)

15. HILBRICH, P.: Coccidiostaticadosierung und Broilerwachstum.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 72,
417-420 (1965)
16. HORTON-SMITH, C.: Coccidiosis - some factors
influencing its epidemiology.
Vet. Rec. 59, 645-648 (1947)
17. HORTON-SMITH, C.: Coccidiosis in fowls.
Tschr. diergeneesk. 78,
907-911 (1953)
18. HORTON-SMITH, C.,
P.L. LONG and A.E.
PIERCE: Behaviour of nivasive stages
of Eimeria tenella in the
immune fowl (Gallus domesticus).
Exper. Parasit. 14, 66-74 (1963)
19. HYMAS, T.A. and
G.T. STEVENSEN: A report on the efficacy of
Zoalene (3,5 dinitro-o-Zolna-
mide) as a control agent for
coccidiosis in chickens and
Turkeys when included in feeds.
Proc. of the twelfth World's
Poultry Congress, Sydney,
315-317 (1962)
20. JOHNSON, W.T.: Two basic factors in coccidial
infection in chicken.
Ref. Arch. Gefl. Kd. 446 (1927)
21. JOHNSON, W.T.: Director's biennial report
1928-1930.
Oregon Agric. Coll. Expr. Stm.
(1930)
22. JOHNSON, W.T.: Immunity to coccidiosis in
chicken produced by inoculation
through the ration.
J. Parasit. 19, 160 (1932)

23. KENDALL, S.B. and F.S. MC CULLOUGH: Relationship between Sulphame-thazine-therapide and the acquisition of immunity to *Eimeria tenella*.
J. Comp. Path. 62, 116-121 (1952)
24. KIRSCH, R.: Ein Beitrag zur coccidiostatischen Wirkung von Zoalen.
Arch. Gefl. Kd. 26, 119-126 (1962)
25. KOUWENHOVEN, B.: The value of various coccidiostats and some coccidio-therapeutics against a Netherlands strain of *E. acervulina*.
Tschr. diergeneesk. 4, 233-248 (1966)
26. KOUWENHOVEN, B.: Die Wirkung einiger Coccidiose-mittel gegen *Eimeria acervulina* beim Huhn.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 74, 41-44 (1967)
27. LEVINE, P.P.: The effect of sulfanilamide on the course of experimental avian coccidiosis.
Cornell Vet. 29, 309 (1939)
28. LEVINE, P.P.: Excystation of coccidial oocysts of the chicken.
J. Parasit. 28, 426-428 (1942)
29. LONG, P.L.: The effect of a combination of sulphaquinoxaline and amprolium against different species of *Eimeria* in chickens.
Vet. Rec. 75, 645-650 (1963)
30. MARTHEDAL, H.E. and G. VELLING: The coccidiostatic activity of Amprolium and Zoalene against *Eimeria tenella* infections.
Nord. vet. med. 15, 190-205 (1963)

31. MOREHOUSE, N.F. and W.C. MC GUIRE: The Pathogenicity of *Eimeria acervulina*.
Poultry Science 37, 665-672 (1958)
32. MOYNHAN, J.W.: The role of the Protozoan parasite, *Eimeria acervulina*, in disease of the domestic chicken.
Canad. J. Comp. Med. XIV, 3, (1950)
33. PATILLO, W. H.: Invasion of the cecal mucosa of the chicken by sporozoites of *Eimeria tenella*.
J. Parasit. 45, 253-258 (1959)
34. PETERSON, E.H.: Study of anticoccidial drugs against experimental infections with *Eimeria tenella*.
Poultry Science 39, 739-745 (1960)
35. PETERSON, E.H. and J. LA BORDE: A laboratory and field evaluation of Amprolium. A new anticoccidial.
Poultry Science 41, 207-213 (1962)
36. RAILLIET, A. und A. LUCET: Note sur quelques espices de coccidies encore peu etudiées.
Bull. Soc. Zool. France 16, 246 (1891)
37. REID, W.M. and R.N. BREWER: Studies on the efficacy of Meticlorpindol as a coccidiostat.
Poultry Science 45, 5,1118 (1966)

38. SIEGMANN, O. und
R. POHL: Zur Epizootologie der Blinddarm
(*E. tenella*) Coccidiose der
Küken.
Berl. Münch. tierärztl. Wschr.
75, 131-133 (1962)
39. STROUT, R.: Amprolium für Dauereinsatz.
10. Ann. Univ. of New Hampshire
Poultry Health Conf.
Feb. 1-2, 43-47 (1961)
40. TYZZER, E.E.: Coccidiosis in gallinaceous
birds.
Amer. J. Hyg. 10, 269-383 (1929)
41. TYZZER, E.E., H.
THEILER and E.E.
JONES: Coccidiosis in gallinaceous
birds.
II. A comparative study of
spezies of *Eimeria* of the
chicken.
Amer. J. Hyg. 15, 319 (1932)
42. WAGNER, W.H. und
O. FOERSTER: Die PAS-AO-Methode, eine Spe-
zialfärbung für Coccidien im
Gewebe.
Zschr. Parasitenk., Berlin, 25,
28-48 (1964)
43. WETZEL, R.: Verbesserte Mc Master-Kammer
zum Auszählen von Wurmeiern.
Tierärztl. Umsch. 11/12, 209
(1951)
44. WILLINGHAM, H.E. and
J.D. EARLE: Effect of carious coccidiostats
on broiler performance.
Poultry Science 43, 1377 (1964)

Nach Abschluß meiner Arbeit möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. H. Geissler für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte fachliche Unterstützung sehr herzlich bedanken.

Diesen Dank möchte ich ferner allen denen aussprechen, die mich bei der Durchführung der Untersuchungen beraten und unterstützt haben.

Lebenslauf

Am 13. Mai 1939 wurde ich, Dieter Zastrow, als Sohn des Lehrers Ernst Zastrow und seiner Ehefrau Erna, geborene Müller, in Königsberg/Pr. geboren.

Im Jahre 1945 wurde unsere Familie aus Ostpreußen vertrieben. Der Fluchtweg führte über Sachsen nach Thüringen, wo ich in Großbrenbach und Rastenberg die Grundschule besuchte. Anschließend besuchte ich in Buttstädt die Oberschule und bestand hier im Juli 1957 die Reifeprüfung.

Nach der Flucht aus der Ostzone und dem Besuch eines Sonderkurses für Ostzonen-Abiturienten in Kiel begann ich im Frühjahr 1958 mit dem Studium der Veterinärmedizin an der Tierärztlichen Hochschule in Hannover. Aus wirtschaftlichen Gründen unterbrach ich dieses Studium und begann 1962 erneut mit dem Studium der Veterinärmedizin an der Justus Liebig-Universität in Gießen. Hier legte ich im Dezember 1966 das Physikum ab und bestand nach abgeleiteter Praktikantenzeit bei Herrn Dr. Rudolf Schade in Kellinghusen im Oktober 1969 die Tierärztliche Prüfung.

Seit Oktober 1969 bin ich mit der Anfertigung dieser Dissertation im Institut für Geflügelkrankheiten der Justus Liebig-Universität Gießen beschäftigt.

